

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-002.2:616.36-004

ПРИЩЕПЕНКО
Вячеслав Александрович

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ НА ОСНОВЕ
ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ, ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 И
АЛЬФА-1-ДЕФЕНЗИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Юпатов Геннадий Иванович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних
болезней учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:** **Кундер Елена Владимировна,**
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры кардиологии и ревматологии
государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Рудой Андрей Семёнович,
доктор медицинских наук, профессор, начальник
кафедры военно-полевой терапии военно-
медицинского факультета в учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»

**Оппонирующая
организация:** учреждение образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 4 марта 2020 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан 31 января 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Группа заболеваний органов пищеварения одна из самых многочисленных в мире наряду с заболеваниями органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем и занимает 5-е место среди причин смерти. Хронические заболевания печени связаны как с вирусными инфекциями (гепатиты В и С), так и с воздействием токсинов, злоупотреблением психоактивными веществами и алкоголем. В Республике Беларусь заболевания органов пищеварения ежегодно приводят к 100 тысячам случаев временной нетрудоспособности (3,2-3,4 случаев на 100 работающих), а также ведут к продолжительной нетрудоспособности 12,2-12,5 дней. При этом наибольший вклад в продолжительность лечения, в том числе и на стационарном этапе, вносят заболевания печени, а именно хронический гепатит и цирроз печени. Ранняя диагностика перехода хронического гепатита в цирроз печени поможет оптимизировать сроки госпитализации и лечения пациентов, предупредить развитие декомпенсации и осложнений цирроза печени.

Последние международные клинические рекомендации и протоколы Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, не рекомендуют биопсию печени в качестве рутинного метода диагностики хронических заболеваний печени, при этом она должна применяться в трудных диагностических случаях. Среди неинвазивных критериев развития цирроза печени в последние годы широко изучаются такие индексы, как fibrosis 4 (Fib4), Forns, APRI, МДА и другие [Papadopoulos N., 2019; Lin Z.-H., 2011; Sebastiani G., 2011].

Несмотря на широкую распространенность заболеваний печени, не все патогенетические механизмы процесса хронизации этих заболеваний достаточно изучены. Одна из широко распространенных точек зрения отводит важную роль в этом процессе различным ферментативным активностям сыворотки крови. В качестве одной из причин изменения ферментативных активностей считается нарушение механизмов иммунорегуляции, что лежит в основе развития хронических диффузных заболеваний печени. Важнейшими звеньями системы иммунитета, участвующими в этом процессе, являются цитокины и факторы неспецифической резистентности организма. Одним из цитокинов вовлеченных в фиброгенез является интерлейкин-13 [Ramalingam T.R., 2016]. Альфа-1-дефензин выступает в роли одного из компонентов неспецифической резистентности организма [Kaliannan K., 2018]. К другим факторам неспецифической резистентности организма относят ферментативные активности сыворотки крови и иммуноглобулинов.

Ферментативные активности сыворотки крови, а также показатели системы иммунитета могут стать неинвазивными маркерами хронических диффузных заболеваний печени и их прогрессирования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнялась в рамках научных исследований, проводимых кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по теме научных исследований: «Уточнение клинико-патофизиологических особенностей заболеваний внутренних органов с целью оптимизации их диагностики и лечения». № госрегистрации 20190673, срок выполнения 01.01.2019-31.12.2023. А также в рамках договора с Белорусским Республиканским Фондом Фундаментальных Исследований № M19M-136 на выполнение научно-исследовательской работы «Изучение генетической предрасположенности к развитию заболеваний печени и ее взаимосвязи с фенотипическими проявлениями». № госрегистрации 20192215, срок выполнения: 02.05.2019-31.03.2021.

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь, утвержденному постановлением Совета Министров от 19 апреля 2010 г. № 585 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы» (подпункт 4.2 «Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний»), а также постановлением Совета Министров от 12 марта 2015 г. № 190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы» (подпункт 4.1 «Профилактика, диагностика и лечение социально значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии»).

Цель исследования: оценка роли ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени, а также разработка дополнительных критериев их диагностики и дифференциальной диагностики.

Задачи исследования:

1. Установить уровни ферментативных активностей (гиалуронидазной, трипсиноподобной дезоксирибонуклеазной, эластазной) сыворотки крови пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени.
2. Оценить роль интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина в развитии хронических диффузных заболеваний печени.
3. Выявить взаимосвязи уровней ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови, а также клинико-лабораторных показателей пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

4. Разработать дополнительные, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, отношением шансов неинвазивные критерии диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени.

Объект исследования: 143 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени и 43 практически здоровых человека.

Предмет исследования: ферментативные активности сыворотки крови (гиалуронидазная, трипсиноподобная, эластазная, дезоксирибонуклеазная), уровни интерлейкина-13, альфа-1-дефензина сыворотки крови, диагностика и дифференциальная диагностика хронического гепатита и цирроза печени.

Научная новизна

Впервые предложено использование гиалуронидазной, трипсиноподобной и эластазной активности сыворотки крови в качестве неинвазивных методов диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени.

Впервые разработан и внедрен в практику здравоохранения способ определения дезоксирибонуклеазной активности, обладающий высокими чувствительностью и специфичностью. Способ позволяет проводить дифференциальную диагностику хронического гепатита и цирроза печени у пациентов с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени.

Впервые у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени доказаны взаимосвязи изменения уровней интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и уровней ферментативных активностей сыворотки крови.

Впервые предложены двух-, трехэтапные схемы диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанные на изменении ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови, обладающие высокими чувствительностью, специфичностью и отношением шансов на разных этапах диагностики.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Повышение уровней гиалуронидазной и эластазной активностей сыворотки крови при установленных пороговых значениях указывают на наличие предполагаемого хронического диффузного заболевания печени с чувствительностью 88,1% и 92,0% соответственно и специфичностью 100%. У пациентов с клиническими признаками хронического диффузного заболевания печени изменения уровней трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной активностей сыворотки крови позволяют провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени с чувствительностью 78,1% и 72,7% соответственно и специфичностью 78,1% и 77,8% соответственно.

2. Увеличение уровня сывороточного интерлейкина-13, связанное с изменением уровней эластазной, гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной активностей сыворотки крови, с чувствительностью 68,2% и специфичностью 93,3%; а также повышение сывороточного уровня альфа-1-дефензина, связанное с изменением уровней гиалуронидазной и эластазной активностей сыворотки крови, с чувствительностью 50,0% и специфичностью 100% указывают на наличие предполагаемого хронического диффузного заболевания печени.

3. Схемы диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанные на изменении уровней ферментативных активностей, интерлейкина-13, альфа-1-дефензина сыворотки крови с высокими чувствительностью, специфичностью и отношением шансов на разных этапах позволяют сделать заключение о наличии хронического диффузного заболевания печени и провести дифференциальную диагностику хронического гепатита и цирроза печени.

4. У пациентов с клиническими проявлениями заболевания печени, но при этом нормальными уровнями трансаминаз, схема диагностики, включающая определение уровней гиалуронидазной, эластазной и трипсиноподобной активностей, позволяет подтвердить наличие хронического диффузного заболевания печени с чувствительностью и специфичностью достигающими 100%, а также провести дифференциальную диагностику хронического гепатита и цирроза печени с чувствительностью 83,3% и специфичностью 92,3%.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным руководителем, определены направление, цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Автором проведен патентно-информационный поиск, проанализирована русскоязычная и зарубежная литература по теме исследования. Под научным руководством проведен подбор и клиническое обследование пациентов, вошедших в исследование оценены критерии включения и исключения из исследования. Клиническое обследование пациентов проводилось на базе УЗ «Витебский городской специализированный клинический центр». Диссертантом осуществлялась выкопировка данных медицинской документации пациентов. Соискателем самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования с внесением полученных результатов в разработанную базу данных. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов исследования.

Результаты, полученные в ходе исследования подтверждены публикациями в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, единолично [5], с долей личного участия 90% [1-4], статей в сборниках трудов и рецензируемых изданиях – 90% [6-7], тезисов докладов – 90% [8-27].

В соавторстве подготовлена и утверждена инструкция по применению разработанного метода диагностики [30], а также внедрена практику здравоохранения, подготовлены заявки на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение [28], получен патент Республики Беларусь на полезную модель [29]. Результаты исследований внедрены в образовательный процесс.

Апробация диссертации и информации об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на следующих научно-практических конференциях: «Студенческая медицинская наука XXI века» XI международная научно-практическая конференция (Витебск, 2011); «Студенческая медицинская наука XXI века» XIII международная научно-практическая конференция (Витебск, 2013); «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», 65 научно-практическая конференция студентов и молодых ученых (Витебск, 2013); «Студенческая медицинская наука XXI века посвященная 80-летию образования ВГМУ», XIV международная научно-практическая конференция (Витебск, 2014); «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», 67 научно-практическая конференция студентов и молодых ученых (Витебск, 2015); «Студенческая медицинская наука XXI века», XV международная научно-практическая конференция (Витебск, 2015); «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации», 71 научная сессия сотрудников университета (Витебск, 2016); «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», 69 научно-практическая конференция студентов и молодых ученых (Витебск, 2017); «XXIII Объединенная российская гастроэнтерологическая неделя» (Москва, 2017); V всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (45-я конференция молодых ученых и 69-я студенческая научная конференция Смоленского государственного медицинского университета) (Смоленск, 2017); «Аспирантские чтения – 2017», научно-практическая конференция с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны» (Самара, 2017); «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации», 73 научная сессия ВГМУ (Витебск, 2018); «Аспирантские чтения – 2018», Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» посвященная 100-летию университетского образования Самарской области, проводимая в рамках мероприятий по подготовке к 100-летию Самарского государственного медицинского университета (Самара, 2018); «Коморбидные состояния в гастроэнтерологии» (Витебск, 2018); «Новые методы диагностики и лечения аллергии и иммунодефицитов» (Витебск, 2019).

По результатам исследования разработана и утверждена инструкция по применению, которая внедрена в практическую деятельность УЗ «Витебский областной специализированный центр», УЗ «Витебская городская больница скорой медицинской помощи». Полученные в ходе исследования данные внедрены в образовательный процесс УО «Витебский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ: 4 научных статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (1 из них единолично), 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований (объемом 2,82 авторского листа), 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, 20 статей и тезисов докладов в сборниках конференций.

Утверждена инструкция по применению. Получен патент на полезную модель и уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования и 2 глав результатов собственных исследований, заключения и библиографического списка, списка публикаций автора и приложений. Полный объем диссертации составляет 150 страниц машинописи, из них объем, занимаемый иллюстрациями, составляет 10 страниц, таблицами – 20 страниц, приложениями – 22 страницы. Работа иллюстрирована 59 таблицами, 24 рисунками и 2 приложениями. В работе использовано 193 источников литературы (в том числе 44 собственных публикаций) из которых 128 на английском языке, 65 русскоязычные.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось по протоколу контролируемого исследования методов диагностики в параллельных группах пациентов с контролем (практически здоровые лица, доноры станции переливания крови) на фоне стандартной терапии основного заболевания, на базе гастроэнтерологического отделения и отделения анестезиологии и реанимации УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Определение исходного состояния пациента проводилось в соответствии с международными рекомендациями и клиническим протоколом утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. У пациентов основных групп рассчитывались неинвазивные маркеры цирроза и фиброза печени: Fib4, Forns, APRI и МДА.

В качестве хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) нами рассматривались хронический гепатит (ХГ) и цирроз печени (ЦП). В группу пациентов с ХГ был включен 41 пациент с одним из следующих диагнозов: K70.1 алкогольный гепатит; K73 хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках. Средний возраст составил $50,5 \pm 11,2$ лет. Из них 29 (80,5%) мужчин в возрасте $47,9 \pm 11,0$ лет и 12 (19,5%) женщин в возрасте $54,4 \pm 10,75$ года. В группу пациентов с ЦП включено 102 пациента с одним из диагнозов: K70.3 алкогольный цирроз печени; K74 фиброз и цирроз печени. Средний возраст составил $54,3 \pm 9,1$ лет. Из них 61 (59,8%) мужчина в возрасте $54,1 \pm 8,7$ лет и 41 (40,2%) женщина в возрасте $55,7 \pm 9,4$ лет. В контрольную группу вошли 43 практически здоровых лица – доноров станции переливания крови в возрасте $52,8 \pm 4,2$ года. Из них 25 (58,1%) мужчин в возрасте $52,2 \pm 3,97$ года и 18 (41,9%) женщин в возрасте $53,6 \pm 4,51$ года. Достоверных различий по полу и возрасту в исследуемых группах выявлено не было. Критериями исключения из исследования являлись: наличие острых и декомпенсация хронических заболеваний, не входящих в критерии включения; вирусная этиология заболевания печени; аутоиммунные заболевания печени – аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный холангит и др.; неалкогольная жировая болезнь печени, наличие онкологических заболеваний.

Определение гиалуронидазной активности сыворотки крови проводилось с помощью модифицированного способа, предложенного Генераловым И.И. и соавторами [Генералов, И.И., 2007].

Определение эластазной активности основано на разрушении эластина ферментом эластазой, при этом из соединения эластин-Конго красного краситель переходит в раствор, меняя цвет и оптическую плотность среды [Окулич, В.К., 2017].

Определение трипсиноподобной (БАПНА-амидазной) активности сывороток проводилось с использованием модификации метода Эрлангера, разработанной Окуличем В.К. и соавторами [Окулич, В.К., 2002].

Дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови определялась по разработанному и утвержденному нами способу [28, 30].

Определение уровня интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора Human IL-13 (Interleukin 13) ELISA Kit и DEFA1 (alpha-1-defensin) ELISA Kit компании

FineTest. Определение уровня IL-13 и DEFA1 основано на «сэндвич» энзим-связанной иммуносорбции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакетов программ «Statistica» (Version 10). ROC-анализ производился при помощи программы MedCalc Version 11.6.1.0. Для оценки результатов использовались непараметрические методы статистики. Вычисляли медиану (Me), 10-й, 90-й перцентили, нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Данные представляли в виде: Медиана (Me) [нижний квартиль (LQ) ÷ верхний квартиль (UQ)]; Me [10-й перцентиль ÷ 90-й перцентиль]. Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни. Наличие корреляции оценивалось с использованием метода Спирмена, коэффициент корреляции представлялся в виде - r. При регрессионном анализе с подбор лучшей модели оценивались коэффициент корреляции – r и коэффициент множественной детерминации – r^2 . Значение коэффициента корреляции $r=0,7-0,99$ расценивали как сильную корреляцию, $r=0,3-0,69$ – корреляцию средней силы, $r=0-0,29$ – слабую корреляцию. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

С целью оценки возможности использования методик для диагностики хронических заболеваний печени, был проведен ROC-анализ полученных данных. При этом были определены точки отсечения, область под ROC-кривой (AUC), чувствительность (R), специфичность (S), отношение правдоподобия (LR), предикторное значение (PR) и отношение шансов (OR) методов.

Результаты собственных исследований

Гиалуронидазная активность сыворотки крови

Гиалуронидазная активность сыворотки крови у пациентов с ХГ определялась в титре 1:16000 [1:16000÷1:16000], у пациентов с ЦП - 1:16000 [1:12000÷1:16000], что выше, чем у практически здоровых лиц (1:4000 [1:4000÷1:4000]; $p<0,001$). Уровень данной активности у пациентов групп ХГ и ЦП не отличался между собой.

У пациентов с ХГ были выявлены сильные корреляции гиалуронидазной активности с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ, $r=-0,75$; $p<0,05$), альфа-амилазы ($r=-0,77$; $p<0,05$) уровнем общего ($r=0,8$; $p<0,05$) и непрямого билирубина ($r=0,8$; $p<0,05$) в сыворотке крови, а также индексом APRI ($r=-0,4$; $p<0,05$). У пациентов с ЦП наблюдались наиболее сильные корреляции гиалуронидазной активности с активностями щелочной фосфатазы (ЩФ, $r=-0,5$; $p<0,05$) и альфа-амилазы ($r=-0,5$; $p<0,05$).

Было установлено, что при определении гиалуронидазной активности в титре сыворотки крови выше 1:6000 с чувствительностью 88,1% [ДИ95%=81,6÷92,9] и специфичностью 100% [ДИ95%=91,6÷100,0] можно сделать заключение в пользу наличия ХДЗП (AUC = 0,931 [ДИ95%=0,884÷0,963]; $p<0,0001$), отношение шансов (OR) составило 318,7 [ДИ95%=41,2,56÷2466,6].

Эластазная активность сыворотки крови

При изучении эластазной активности сыворотки крови было установлено, что уровень активности в контрольной группе (0,17 [0,12÷0,25] пкат) ниже, чем у пациентов с ХГ (1,22 [0,65÷3,34] пкат, $p<0,001$) и ЦП (1,16 [0,82÷2,48], $p<0,001$). Значимых различий между группами ХГ и ЦП выявлено не было.

У пациентов с ХДЗП выявлены корреляции эластазной активности с содержанием сегментоядерных нейтрофильных клеток в общем анализе крови ($r=-0,33$; $p<0,05$). У пациентов с ХГ уровень активности нейтрофильной эластазы коррелировал с активностью ЩФ сыворотки крови ($r=-0,4$; $p<0,05$). У пациентов с ЦП выявлены слабые корреляции эластазной активности с содержанием сегментоядерных нейтрофильных клеток ($r=0,4$; $p<0,05$), моноцитов ($r=-0,3$; $p<0,05$) в общем анализе крови, а также степенью варикозного расширения вен пищевода ($r=0,3$; $p<0,05$).

Было установлено, что при уровне эластазной активности выше 0,35 пкат с чувствительностью 92,0% [ДИ95%=84,8÷96,5] и специфичностью 100% [ДИ95%=91,8÷100] можно сделать заключение в пользу наличия ХДЗП (AUC =0,976 [ДИ95%=0,935÷0,994]; $p<0,001$), отношение шансов (OR) составило – 483,0 [ДИ95%=58,5÷3986,7].

Трипсиноподобная активность сыворотки крови

Уровень трипсиноподобной (БАПНА-амидазной) активности сыворотки крови у пациентов с ХГ составил 4,55 [2,83÷5,78] пкат, что достоверно выше, чем в контрольной группе (2,28 [2÷2,5] пкат, $p<0,001$). У пациентов с ЦП уровень активности (1,52 [0,5÷2,57] пкат) ниже, чем в контрольной группе и в группе пациентов с ХГ ($p<0,01$).

У пациентов с ХДЗП выявлены корреляции средней силы между уровнем БАПНА-амидазной активности сыворотки крови и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ, $r=-0,4$; $p<0,05$), активностью ЩФ сыворотки крови ($r=-0,54$; $p<0,05$), активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ, $r=-0,4$; $p<0,05$). Выявлены зависимости уровня активности и классом тяжести, а также баллами по Child-Pugh ($r=-0,4$ и $-0,44$; $p<0,05$), с наличием портальной гипертензии ($r=-0,4$; $p<0,05$). Среди индексов цирроза и фиброза печени выявлены слабые зависимости с баллами по МДА и Forns ($r=0,34$ и $-0,3$ соответственно; $p<0,05$).

У пациентов с ХГ выявлена сильная корреляция БАПНА-амидазной активности с активностью ЩФ сыворотки крови ($r=-0,76$; $p<0,05$). Кроме того, выявлены корреляции средней силы с уровнем СОЭ ($r=-0,4$; $p<0,05$), а также активностью аспартатаминотрансферазы (АСТ, $r=-0,4$; $p<0,05$) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП, $r=-0,6$; $p<0,05$) в сыворотке крови. Среди клинических данных выявлена зависимость между уровнем трипсиноподобной активности сыворотки крови и наличием спленомегалии ($r=-0,6$; $p<0,05$).

У пациентов с ЦП выявлены корреляции средней силы между уровнем БАПНА-амидазной активности и ЩФ ($r=-0,4$; $p<0,05$).

У пациентов с клинической картиной ХДЗП при проведении дифференциальной диагностики между ХГ и ЦП принято уровень БАПНА-амидазной активности ниже 1,79 пкат с чувствительностью 63,0% [ДИ95%=50,9÷74,0] и специфичностью 87,5% [ДИ95%=71,0÷96,5] указывает на ЦП (AUC=0,824 [ДИ95%= 0,737 ÷ 0,891]; $p<0,001$; OR - 11,9 [ДИ95%=3,8÷37,7]).

Дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови

Сыворотка крови практически здоровых лиц не обладает дезоксирибонуклеазной активностью. В то же время, уровень активности сыворотки крови пациентов с ХГ составил 12,53 [0÷25,18] U/мл, что выше ($p<0,001$), чем у пациентов с ЦП (0 [0÷0,035] U/мл) и практически здоровых лиц. При этом дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови пациентов с ЦП выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$).

У пациентов с ХДЗП выявлены корреляции средней силы между уровнем дезоксирибонуклеазной активности и коэффициентом де Ритиса ($r=-0,4$; $p<0,05$), активностью ЩФ сыворотки крови ($r=-0,4$; $p<0,05$), а так же баллами по Child-Pugh ($r=-0,4$; $p<0,05$), наличием портальной гипертензии ($r=-0,5$; $p<0,05$). У пациентов с ЦП выявлены корреляции ДНКазной активности с активностью ЩФ сыворотки крови ($r=-0,44$; $p<0,05$).

При выявлении у пациентов клинической картины ХДЗП и проведении дифференциальной диагностики между ХГ и ЦП при уровне активности дезоксирибонуклеаз $>11,93$ U/мл с чувствительностью 54,6% [ДИ95%=36,4÷71,9] и специфичностью 90,3% [ДИ95%=81,0÷96,0]; (+)LR=5,61 можно сделать заключение в пользу ХГ (AUC=0,770 [ДИ95%=0,677÷0,846], $p<0,001$; OR – 12,0 [ДИ95%=4,259÷33,814]).

Уровень интерлейкина-13 сыворотки крови

У пациентов с ХГ и ЦП наблюдаются повышенные уровни IL-13 (82,1 [2,3÷458,9] пкг/мл и 100,29 [24÷499,4] пкг/мл соответственно) по сравнению с практически здоровыми лицами (10,7 [0÷19,1]; $p<0,01$). Значимых различий между группами ХГ и ЦП выявлено не было ($p>0,05$).

Повышение уровня IL-13 выше 35,3 пкг/мл с чувствительностью 68,2% [ДИ95%=55,6÷79,1] и специфичностью 93,3% [ДИ95%=68,1÷99,8] указывает на наличие ХДЗП (AUC=0,81 [ДИ95%=0,707÷0,888]; $p<0,0001$; OR – 30 [ДИ95%=3,7÷243,5]).

Уровень альфа-1-дефензина сыворотки крови

Уровень DEFA1 у пациентов с ХГ (505,7 [258,7÷683,3] пкг/мл) и ЦП (354,8 [214,9÷456,8] пкг/мл) достоверно выше, чем в контрольной группе (206,1 [130,4÷276,6] пкг/мл; $p<0,001$). Уровни DEFA1 в группах ХГ и ЦП не различаются.

С чувствительностью 50,0% [ДИ95%=37,4÷62,6] и специфичностью 100% [ДИ95%=78,2÷100] при уровне DEFA1 более 354,8 пг/мл можно подтвердить наличие ХДЗП (0,806 [ДИ95%=0,703÷0,885]; $p<0,0001$; OR – 14,9 [ДИ95%= 1,85÷119,7]).

Взаимосвязи ферментативных активностей, уровней интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

У пациентов с ХДЗП наблюдаются корреляции между уровнями гиалуронидазной и эластазной ($r=0,65$; $p<0,05$) активностей. У пациентов с ХГ выявлены зависимости между уровнями IL-13 и гиалуронидазной активности ($r=0,5$; $p<0,05$), дезоксибонуклеазной активности ($r=0,47$; $p<0,01$; модель – reciprocal-Y), при этом наибольшая сила корреляции выявлена у пациентов с высокими уровнями активности ($r=-0,75$; $p<0,05$). Кроме того, уровень DEFA1 коррелировал с уровнем эластазной активности ($r=-0,5$; $p<0,01$). У пациентов с ХДЗП и высоким уровнем эластазной активности выявлена корреляция между IL-13 и эластазной активностью ($r=-0,5$; $p<0,05$).

В подгруппе пациентов с ЦП класса тяжести В и С, а также наличием асцита ($n=13$) определяется сильная зависимость уровней DEFA1 и гиалуронидазной активности сыворотки крови ($r=-0,7$; $r^2=48,8\%$; $p<0,01$; multiplicative). При снижении общего холестерина сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л у пациентов с ЦП класса тяжести В и С также наблюдается сильная обратная зависимость уровней DEFA1 и гиалуронидазной активности ($r=0,8$; $p<0,05$; reciprocal-Y). У пациентов с порто-системной энцефалопатией обнаружена связь между уровнем DEFA1 и эластазной активности ($r=0,44$; $p<0,05$; doubleresiprocal).

Помимо вышеизложенного, у пациентов как с ХГ, так и с ЦП установлена зависимость между уровнями IL-13 и DEFA1 ($r=0,5$; $p<0,0001$, Root-x).

Использование ферментативных активностей, а также уровней интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина в диагностике и дифференциальной диагностике хронических диффузных заболеваний печени

Нами разработаны схемы диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанные на изменении уровней ферментативных активностей, а также уровней интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина.

Так, схема, основанная на изменении гиалуронидазной активности сыворотки крови (рисунок 1), подтверждала наличие ХДЗП с OR– 1152,4 [ДИ95%=131,0÷10137,4]. При дифференциальной диагностике ХГ и ЦП OR составило 23,2 [ДИ95%=7,02÷76,7].

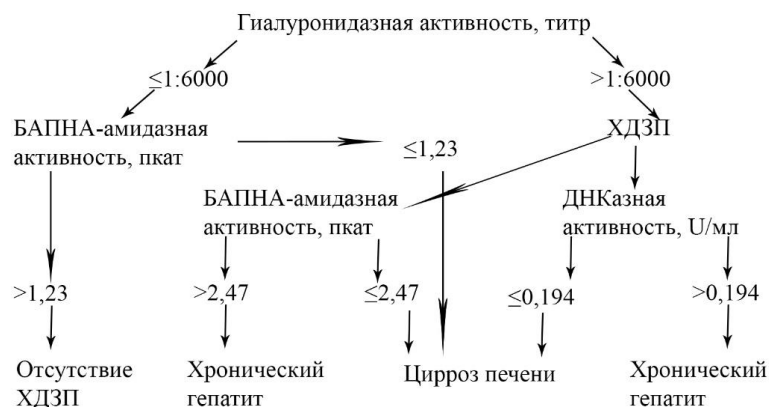


Рисунок 1. – Схема диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанная на изменении гиалуронидазной активности сыворотки крови

Схема, основанная на изменении эластазной активности сыворотки крови (рисунок 2) выявляла наличие ХДЗП у всех пациентов, OR – 4158,0 [ДИ95%=254,1÷68053,4]. OR при дифференциальной диагностике ХГ и ЦП среди пациентов, включенных в исследование – 125,4 [ДИ95%=15,2÷1032,2].

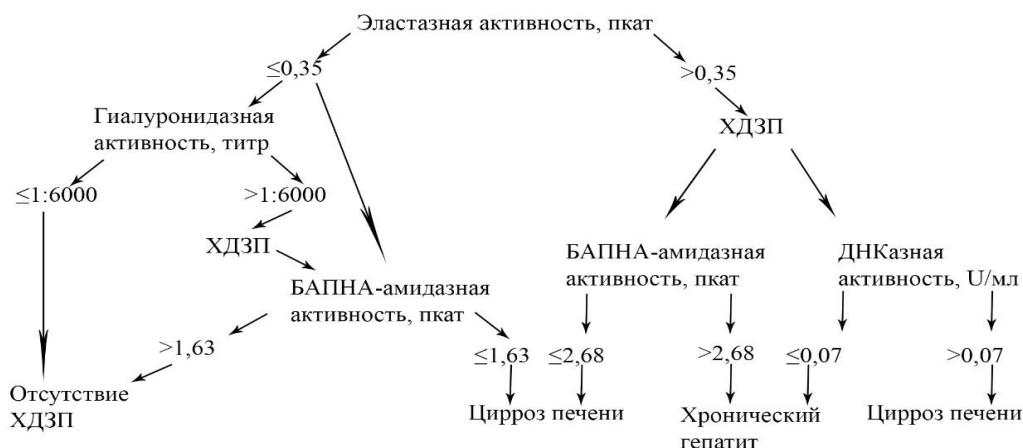


Рисунок 2. – Схема диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанная на изменении эластазной активности сыворотки крови

Схема, основанная на изменении уровня IL-13 сыворотки крови (рисунок 3), у всех пациентов, включенных в исследование, указывала на наличие ХДЗП, OR – 3300,0 [ДИ95%=107,3÷101474,2], и позволяла провести дифференциальную диагностику ХГ и ЦП с OR – 54,2 [ДИ95%=10,3÷285,0].

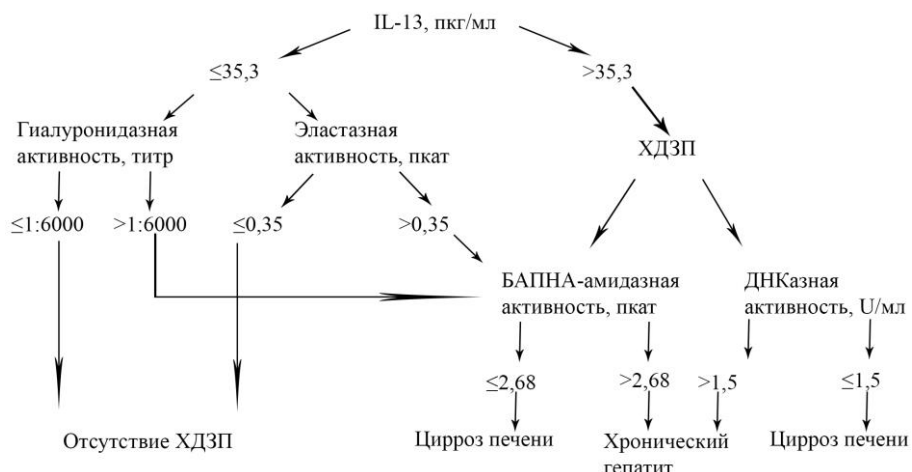


Рисунок 3. – Схема диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанная на изменении уровня интерлейкина-13 сыворотки крови

Схема, основанная на изменении уровня DEFA1 сыворотки крови (рисунок 4), у всех пациентов, включенных в исследование, указывала на наличие ХДЗП, OR – 3300,0 [ДИ95%=107,3÷101474,2], и позволяла провести дифференциальную диагностику ХГ и ЦП с OR – 136 [ДИ95%=15,4÷1203,8].

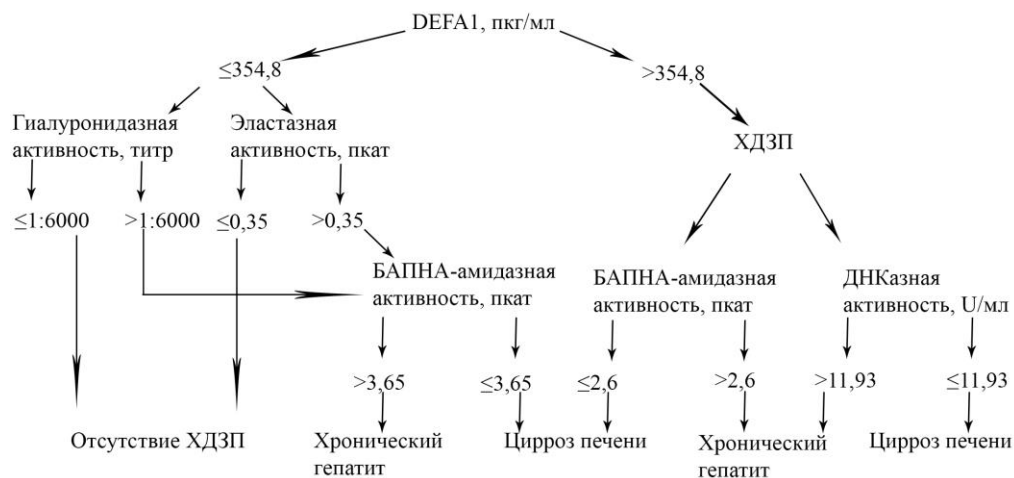


Рисунок 4. – Схема диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанная на изменении уровня альфа-1-дефензина сыворотки крови

Диагностика хронических диффузных заболеваний печени, основанная на изменении уровня дезоксирибонуклеазной активности сыворотки крови у пациентов с нормальными уровнями трансаминаз

Оптимальная схема дополнительного обследования пациентов с подозрением на хроническое диффузное заболевание печени, но нормальными или пограничными уровнями трансаминаз включает определение эластазной и/или гиалуронидазной активностей и, в случае их повышения – трипсиноподобной активности (рисунок 5).



Рисунок 5. – Схема дополнительного обследования пациентов с клиническими признаками заболевания печени, но при этом нормальными уровнями трансаминаз сыворотки крови

Использование данной схемы позволяло сделать заключение о наличии ХДЗП с OR – 4368,0 [ДИ95%=143,0÷133405,1], а также ХГ и ЦП с OR – 988,0 [ДИ95%=31,3÷31207,7]. Применение данной схемы позволяет сделать предварительное заключение о наличии заболевания печени и провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени. Для уточнения диагноза, стадии, активности заболевания необходимо дальнейшее клиническое обследование пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установлены изменения ферментативных активностей сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени по сравнению с практически здоровыми лицами: при хроническом гепатите и циррозе печени класса тяжести А, В и С по Child-Pugh наблюдаются повышенные уровни гиалуронидазной (в 4 раза, $p<0,001$), эластазной (в 6-7 раз, $p<0,001$) и дезоксирибонуклеазной сывороточных активностей ($p<0,01$). Уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови достоверно повышен у пациентов с хроническим гепатитом (в 2 раза, $p<0,01$), в то время как у пациентов с циррозом печени наблюдаются сниженные уровни активности (в 1,5 раза, $p<0,001$) по сравнению с практически здоровыми лицами [1, 2, 3, 5, 6-25, 27].

2. Разработана методика диагностики хронических диффузных заболеваний печени по изменению уровней ферментативных активностей сыворотки крови. Наличие клинически предполагаемого хронического диффузного заболевания печени может быть подтверждено при повышении следующих сывороточных активностей выше установленного порогового значения: гиалуронидазной с отношением шансов 318,7 [ДИ95%=41,256÷2466,6]; и эластазной – 483,0 [ДИ95%=58,5÷3986,7]. У пациентов с признаками хронического диффузного заболевания печени установленные пороговые значения уровней сывороточных активностей позволяют провести дифференциальную диагностику

между хроническим гепатитом и циррозом печени: дезоксирибонуклеазной с отношением шансов 10,2 [ДИ95%=3,96÷26,1]; трипсиноподобной – 11,9 [ДИ95%=3,8÷37,7] [5, 26, 27, 28, 30].

3. У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Child-Pugh установлены повышенные, по сравнению с практически здоровыми лицами, уровни интерлейкина-13 (в 7-10 раз; $p<0,001$) и альфа-1-дефензина (в 1,5-2,5 раза; $p<0,001$), указывающие на наличие хронического диффузного заболевания печени с отношением шансов 30,0 [ДИ95%=3,7÷243,5] и 14,9 [ДИ95%= 1,85÷119,7] соответственно [4, 5].

4. У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени класса тяжести А, В и С по Child-Pugh выявлены зависимости между уровнями интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и гиалуронидазной, эластазной, а также дезоксирибонуклеазной активностями сыворотки крови. Так, выявлены следующие корреляции: между уровнями интерлейкина-13 и гиалуронидазной ($r=0,5$; $p<0,05$), дезоксирибонуклеазной ($r=-0,7$; $p<0,05$), а также эластазной ($r=-0,5$; $p<0,05$) активностей сыворотки крови; между уровнем альфа-1-дефензина и уровнем эластазной активности сыворотки крови ($r=-0,5$; $p<0,01$) Наиболее сильные ассоциации наблюдаются между уровнями альфа-1-дефензина и гиалуронидазной активности сыворотки крови у пациентов с признаками декомпенсации цирроза печени ($r=-0,7$; $p<0,05$). Также установлена зависимость между уровнями IL-13 и DEFA1 ($r=0,5$; $p<0,001$) [4, 5].

5. На основании полученных результатов разработаны двух-, трехэтапные схемы диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанные на изменении ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина. Использование схемы, основанной на изменении гиалуронидазной активности, позволяет сделать верное заключение о наличии или отсутствии хронического гепатита или цирроза печени с отношением шансов – 1152,4 [ДИ95%=131,0÷10137,4], а также провести дифференциальную диагностику между этими заболеваниями с отношением шансов – 23,2 [ДИ95%=7,02÷76,7]. Схема, основанная на изменении эластазной активности сыворотки крови, позволяет сделать заключение о наличии хронического гепатита или цирроза печени с отношением шансов – 4158,0 [ДИ95%=254,1÷68053,4], а также позволяет провести дифференциальную диагностику этих заболеваний с отношением шансов – 125,4 [ДИ95%=15,2÷1032,2]. Схема, основанная на изменении уровня интерлейкина-13 сыворотки крови, позволяет сделать заключение о наличии хронического гепатита или цирроза печени с отношением шансов – 3300,0 [ДИ95%=107,3÷101474,2], а также позволяет провести их дифференциальную диагностику с отношением шансов – 54,2 [ДИ95%=10,3÷285,0]. Применение схемы, основанной на изменении уровня

альфа-1-дефензина, позволяет сделать заключение о наличии или отсутствии хронического гепатита или цирроза печени с отношением шансов – 3300,0 [ДИ95%=107,3÷101474,2], а также провести их дифференциальную диагностику с отношением шансов – 136 [ДИ95%=15,4÷1203,8] [4, 5, 22, 23, 25].

6. Разработана схема обследования пациентов с клиническими признаками заболевания печени, но при этом нормальными уровнями трансаминаз, основанная на изменении ферментативной активности сыворотки крови. Схема обладает высокими статистическими показателями на различных этапах и позволяет в трудных клинических ситуациях подтвердить наличие хронического гепатита или цирроза печени с отношением шансов 4368,0 [ДИ95%=143,0÷133405,1] а также позволяет провести дифференциальную диагностику между этими заболеваниями с отношением шансов 988,0 [ДИ95%=31,3÷31207,7] [5, 22, 23, 25, 27].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Полученные данные об изменениях уровней гиалуронидазной, эластазной, трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной активностей сыворотки крови у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени рекомендуются к использованию в качестве дополнительных критериев диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний.

2. Разработанная и утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения активности дезоксирибонуклеаз сыворотки крови» рекомендуется к применению для дополнительной диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени в организациях, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам гастроэнтерологического профиля [30]. Метод внедрен в УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» и УЗ «Витебская городская больница скорой медицинской помощи» (получено 2 акта внедрения).

3. Схемы диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанные на изменении ферментативных активностей, уровней интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина позволяют с высокими чувствительностью, специфичностью и отношением шансов сделать заключение о наличии хронического диффузного заболевания печени, а также провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени, и рекомендуются к использованию в организациях здравоохранения и научных медицинских организациях как дополнительные методы обследования пациентов.

4. Схема обследования пациентов с нормальными уровнями трансаминаз сыворотки крови рекомендуется к использованию в качестве дополнительного метода у пациентов с клиническими признаками заболевания печени.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи, опубликованные в научных изданиях, включенных в перечень, рекомендуемых ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований

1. Юпатов, Г.И. Гиалуронидазная активность сыворотки крови пациентов с циррозом печени / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко, А.В. Корнилов // Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 48-54.
2. Прищепенко, В.А. Роль ферментных систем организма в развитии хронических заболеваний печени / В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, В.К. Окулич // Доказательная гастроэнтерология. – Медиасфера, Москва. – 2018. - Т. 7 № 2. – С. 35-43.
3. Прищепенко, В.А. Трипсиноподобная активность сыворотки крови как маркер хронических заболеваний печени / В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, В.К. Окулич // Гепатология и гастроэнтерология. – ГрГМУ, Гродно. – 2018. - Т.2 № 1. - С. 58 – 64.
4. Прищепенко, В.А. Изучение уровней Интерлейкина-13 и Альфа-1-дефензина у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, В.К. Окулич // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. - №4. - С. 87-95.
5. Прищепенко, В.А. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени / В.А. Прищепенко // Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 44-15.

Статьи в журналах и сборниках

6. Прищепенко, В.А. Трипсиноподобная активность сыворотки крови пациентов с циррозом печени / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. МЗ РБ РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. Л. П. Титова [и др.]. - Минск: ГУ РНМБ, 2013. — Вып. 6. - С.345-348.
7. Прищепенко, В.А. Трипсиноподобная активность сыворотки крови у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени / В.А. Прищепенко // Смоленский медицинский альманах. Публикации молодых ученых и студентов. Материалы V всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (45-й конференции молодых ученых и 69-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета) / Под ред. В.В. Бекезина, О.А. Козырева, В.В. Воробьевой. – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2017. – №1. – С. 280 – 284.

Материалы конференций (международных, республиканских)

8. Прищепенко, В.А. Разработка метода определения дезоксирибонуклеазной активности в биологических средах / В.А. Прищепенко, М.В. Яцыно, В.В. Иовенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XI международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2011 г. - С. 207 – 208.

9. Прищепенко, В.А. Распространенность, заболеваемость, структура заболеваемости у пациентов с различными заболеваниями печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XIII международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2013 г. - С. 139 -141.

10. Прищепенко, В.А. Активность гиалуронидазы сыворотки крови больных циррозом печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XIII международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2013 г. - С. 138 – 139.

11. Прищепенко, В.А. Трипсиноподобная активность сыворотки крови пациентов с циррозом печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XIII международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2013 г. - С. 141 – 142.

12. Прищепенко, В.А. БАПНА-амидазная активность сыворотки крови больных циррозом печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко, М.В. Яцыно // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», материалы 65 научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - Витебск: ВГМУ, 2013г. - С. 264 – 265.

13. Прищепенко, В.А. Гиалуронидазная активность сыворотки крови больных циррозом печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», материалы 65 научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - Витебск: ВГМУ, 2013г. - С. 265 – 267.

14. Прищепенко, В.А. Статистическая характеристика заболеваний печени по данным пинской центральной больницы / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века посвященная 80-летию образования ВГМУ» материалы XIV международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2014 г. - С. 100 – 101.

15. Прищепенко, В.А. Активность гиалуронидазы сыворотки крови больных циррозом печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века посвященная 80-летию образования ВГМУ» материалы XIV международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2014 г. - С. 97 – 99.

16. Прищепенко, В.А. ДНК-азная активность сывороток крови пациентов с циррозом печени / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века посвященная 80-летию образования ВГМУ» материалы XIV международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2014 г. - С. 99 – 100.

17. Прищепенко, В.А. Динамика трипсиноподобной активности сыворотки крови пациентов с циррозом печени на фоне лечения / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», материалы 67 научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - Витебск: ВГМУ, 2015г. - С. 585 – 587.

18. Прищепенко, В.А. Динамика активности гиалуронидазы сыворотки крови больных циррозом печени на фоне лечения / В.А. Прищепенко, О.А. Прищепенко // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации», материалы 67 научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - Витебск: ВГМУ, 2015г. - С. 588 – 591.

19. Прищепенко, В.А. Взаимосвязь некоторых клинических данных пациентов с хроническими заболеваниями печени и ферментативных активностей сыворотки крови / В.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XV международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2015 г. - С. 192 – 194.

20. Прищепенко, В.А. Корреляции БАПНА-амидазной активности сыворотки крови пациентов с хроническими заболеваниями печени / В.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XV международной научно-практической конференции. - Витебск: ВГМУ, 2015 г. - С. 194 – 196.

21. Прищепенко, В.А. Связь гиалуронидазной активности с клинико-лабораторными показателями пациентов с хроническими заболеваниями печени / В.А. Прищепенко // «Студенческая медицинская наука XXI века» материалы XV международной научно-практической конференции. - ВИТЕБСК: ВГМУ, 2015 г. - С. 196 – 198.

22. Гиалуронидазная активность сывороток крови лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями в сравнении с активностью сывороток доноров / Сенькович С.А. [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации Материалы 71-ой научной сессии сотрудников университета. - Витебский государственный медицинский университет, 2016. - С. 61-63.

23. Юпатов, Г.И. БАПНА-амидазная активность как маркер фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Т. 27, № 5. - Приложение № 50 материалы XXIII

Объединенной российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 9-11 октября 2017 г. – С.71.

24. Прищепенко, В.А. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени / В.А. Прищепенко // Аспирантские чтения – 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». – Самара: ООО «Офорт», 2017. – С. 70 – 71.

25. Прищепенко, В.А. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени / В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, В.К. Окулич // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й науч. сес. ВГМУ. - 2018 г. – С. 220-223.

26. Юпатов, Г.И. Возможность использования неинвазивных индексов фиброза и цирроза печени в дифференциальной диагностике хронического гепатита и цирроза печени / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й науч. сес. ВГМУ. - 2018 г. – С. 245-248.

27. Прищепенко, В.А. Дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови как дифференциально-диагностический критерий хронических заболеваний печени / В.А. Прищепенко // Аспирантские чтения – 2018. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» посвященной 100-летию университетского образования Самарской области, проводимой в рамках мероприятий по подготовке к 100-летию Самарского государственного медицинского университета. - Самара: «Офорт», 2018. - С. 41 – 42.

Патенты

28. Способ количественного определения дезоксирибонуклеазной активности : заявка ВУ № а 20180158 / В.А. Прищепенко, В.К. Окулич, С.А. Сенькович, Г.И. Юпатов. – Дата подачи 26.04.2018г.

29. Наконечник к ультразвуковому генератору: пат. №11940 Респ. Беларусь, МПК С 12М 1/00/ В.А. Прищепенко, В.К. Окулич, В.Е. Шилин, Г.И. Юпатов; заявитель УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет". – № и 20180253; заявл. 17.09.2018; опубл. 28.02.2019// Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2019. – № 1. – С. 153.

Инструкция по применению

30. Метод определения активности дезоксирибонуклеаз сыворотки крови : инструкция по применению № 002-0119, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2019. - / Витебск. гос. мед. ун-т, авт.-сост. Г.И. Юпатов, В.К. Окулич, С.А. Сенькович, В.А. Прищепенко – Витебск: ВГМУ 2019. – 10 с.

РЭЗІЮМЭ

Прышчэпенка Вячаслаў Аляксандравіч

Дыферэнцыяльная дыягностыка хранічнага гепатыту і цырозу печані на аснове ферментатыўнай актыўнасці, інтэрлейкіну-13 і альфа-1-дэфензіну сываткі крыві

Ключавыя словы: хранічныя дыфузныя захворванні печані, хранічны гепатыт, цыроз печані, гіалуранідазная актыўнасць, эластазная актыўнасць, трыпсінападобная актыўнасць, дезоксірыбанукляазная актыўнасць, інтэрлейкін-13, альфа-1-дэфензін, схема дыягностыкі.

Мэта даследавання: ацэнка ролі ферментатыўных актыўнасцей, інтэрлейкіну-13 і альфа-1-дэфензіну ў патагенезе хранічных дыфузных захворванняў печані, а таксама распрацоўка дадатковых крытэрыяў іх дыягностыкі і дыферэнцыяльнай дыягностыкі.

Метады даследавання: анамнестычныя, клінічныя, спектрофатаметрычныя, імунаферментны аналіз, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна: прапанавана выкарыстанне гіалуранідазнай, трыпсінападобнай і эластазнай актыўнасці сываткі крыві ў якасці неінвазіўных метадаў дыягностыкі і дыферэнцыяльнай дыягностыкі хранічнага гепатыту і цырозу печані.

Распрацаваны і ўкаранёны ў практыку аховы здароўя спосаб вызначэння дезоксірыбанукляазнай актыўнасці, які валодае высокімі адчувальнасцю і спецыфічнасцю. Спосаб дазваляе праводзіць дыферэнцыяльную дыягностыку хранічнага гепатыту і цырозу печані ў пацыентаў з клінічнай карцінай хранічнага дыфузнага захворвання печані.

У пацыентаў з хранічным гепатытам і цырозам печані даказаны ўзаемасувязі змены узроўняў інтэрлейкіну-13, альфа-1-дэфензіну і ўзроўняў ферментатыўных актыўнасцей сываткі крыві. Прапанаваны двух-, трохэтапныя схемы дыягностыкі і дыферэнцыяльнай дыягностыкі хранічных дыфузных захворванняў печані, заснаваныя на змене ферментатыўных актыўнасцей, інтэрлейкіну-13 і альфа-1-дэфензіну сываткі крыві валодаюць высокімі адчувальнасцю, спецыфічнасцю і стаўленнем шанцаў на розных этапах дыягностыкі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць выкарыстоўвацца ў дыягностыцы і дыферэнцыяльнай дыягностыцы хранічных дыфузных захворванняў печані, а менавіта хранічнага гепатыту і цырозу печані ў якасці дадатковых метадаў абследавання пацыентаў.

Вобласць ужывання: тэрапія, гастрэнтэралогія, гепаталогія.

РЕЗЮМЕ

Прищепенко Вячеслав Александрович

Дифференциальная диагностика хронического гепатита и цирроза печени на основе ферментативной активности, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, цирроз печени, гиалуронидазная активность, эластазная активность, трипсиноподобная активность, дезоксирибонуклеазная активность, интерлейкин-13, альфа-1-дефензин, схема диагностики.

Цель исследования: оценка роли ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени, а также разработка дополнительных критериев их диагностики и дифференциальной диагностики.

Методы исследования: анамнестические, клинические, спектрофотометрические, иммуноферментный анализ, статистические.

Результаты исследования и их новизна: предложено использование гиалуронидазной, трипсиноподобной и эластазной активности сыворотки крови в качестве неинвазивных методов диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени.

Разработан и внедрен в практику здравоохранения способ определения дезоксирибонуклеазной активности, обладающий высокими чувствительностью и специфичностью. Способ позволяет проводить дифференциальную диагностику хронического гепатита и цирроза печени у пациентов с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени.

У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени доказаны взаимосвязи изменения уровней интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и уровней ферментативных активностей сыворотки крови. Предложены двух-, трехэтапные схемы диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанные на изменении ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови обладающих высокими чувствительностью, специфичностью и отношением шансов на разных этапах диагностики.

Рекомендации по использованию: результаты могут использоваться в диагностике и дифференциальной диагностике хронических диффузных заболеваний печени, а именно хронического гепатита и цирроза печени в качестве дополнительных методов обследования пациентов.

Область применения: терапия, гастроэнтерология, гепатология.

SUMMARY

Pryshchepenka Viachaslau Alyaksandravich

Differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis based on enzymatic activity, interleukin-13 and alpha-1-defensin of blood serum

Keywords: chronic diffuse liver diseases, chronic hepatitis, liver cirrhosis, hyaluronidase activity, elastase activity, trypsin-like activity, deoxyribonuclease activity, interleukin-13, alpha-1-defensin, diagnostic scheme.

Objective: the role assessment of enzymatic activities, interleukin-13 and alpha-1-defensin in the pathogenesis of chronic diffuse liver diseases, as well as the development of additional criteria for their diagnosis and differential diagnosis.

Research methods: anamnestic, clinical, spectrophotometric, enzyme-linked immunosorbent assay, statistical.

Research results and their novelty: the use of serum hyaluronidase, trypsin-like and elastase activity as non-invasive methods for the diagnosis and differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis has been proposed.

A method for determining deoxyribonuclease activity, which has high sensitivity and specificity, was developed and introduced into healthcare practice. The method allows for differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with a clinical picture of chronic diffuse liver disease.

The relationships between changes in the levels of interleukin-13, alpha-1-defensin and the levels of enzymatic activities of blood serum of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis have been proved.

Two-, three-stage schemes for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases based on a change in the enzymatic activities, interleukin-13 and alpha-1-defensin of blood serum with high sensitivity, specificity and odds ratio at different stages of diagnosis are proposed.

Recommendations for use: the results can be used in the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases, namely chronic hepatitis and liver cirrhosis as additional methods for examining patients.

Field of application: therapy, gastroenterology, hepatology.

Подписано в печать «28» января 2020 г. Формат 60х84/16.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman. 82
Усл.печ.л. 1,51. Тираж 60 экз. Заказ №
Издательство УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет».
ЛП №02330/453 от 30.12.2013.
Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»,
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27